·论著·

真实世界雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症的临床特征及中药用药分析

刘炳蔚[1]，王静[2]，乔雪[2]，牟思霖[2]，时光喜[3]，李静蔚[3*]

【摘要】 **背景** 乳腺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤，内分泌治疗降低体内雌激素水平，进而影响患者的血脂水平，降低患者的生活质量和治疗依从性。**目的** 分析真实世界雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症的临床特征及中药处方用药规律。**方法** 基于回顾性研究的方法，选择山东省中医院 2012 年至 2022 年 3 月入院接受内分泌治疗的雌激素受体阳性乳腺癌患者 238 例为研究对象。通过科研大数据搜索平台导出数据，包括患者的年龄、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、内分泌治疗药物、中药处方等，建立患者临床资料数据表。根据内分泌治疗期血脂水平将基线血脂正常的雌激素受体阳性乳腺癌患者分为血脂正常组和血脂异常组，同时将高脂血症分为高胆固醇血症、高甘油三酯血症和混合型高脂血症。使用中医传承辅助平台"方剂分析"对导出的处方进行频次、四气、五味、归经、用药规律的分析，通过"新方分析"获取新处方。**结果** 238 例雌激素受体阳性乳腺癌患者中基线血脂正常的患者 97 例（41.00%），其中 42 例患者在规范化的内分泌治疗中出现血脂异常；血脂异常患者中 51~60 岁年龄段发病人次最多为 77 人次（37.6%）；血脂异常患者接受依西美坦治疗 86 人次，占比最高为 41.9%。42 例（共计 205 人次）基线血脂正常的雌激素受体阳性乳腺癌患者中 107 人次出现血脂异常，其中 99 人次出现高脂血症，以高胆固醇血症最多见 49 人次（54.13%）；三种高脂血症患者的年龄比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；三种高脂血症患者内分泌治疗药物种类比例比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。中医临床治疗雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症中药处方总计为 189 种中药，用药频次最高的为甘草；使用频率最高的为补气药；大数据平台收集的中药归经主要分布在脾、肺、肝经等，药性主要为寒、平、温，药味主要为甘、苦、辛；"黄芪－甘草"组合频次最高；通过复杂系统熵聚类的分析，得到 6 个核心药物组合及 3 个新处方。**结论** 基于临床特征及处方分析，雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症的病位在脾，病机为脾失健运，痰浊内生，用药主要为健脾祛湿，益气和中之品。

【关键词】 乳腺肿瘤；受体，雌激素；高脂血症；中药；内分泌治疗；真实世界

【中图分类号】 R 737.9 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0136

【引用本文】 刘炳蔚，王静，乔雪，等. 真实世界雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症的临床特征及中药用药分析[J]. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0136.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

LIU B W，WANG J，QIAO X，et al. Clinical characteristics and traditional Chinese medicine of hyperlipidemia in estrogen receptor positive breast cancer patients during endocrine therapy：a real world study［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］

Clinical Characteristics and Traditional Chinese Medicine of Hyperlipidemia in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Patients during Endocrine Therapy：a Real World Study

LIU Bingwei[1]，WANG Jing[2]，QIAO Xue[2]，MU Silin[2]，SHI Guangxi[3]，LI Jingwei[3]*

1.College of Traditional Chinese Medicine，Shandong University of Traditional Chinese Medicine，Jinan 250014，China

2.First School of Clinical Medicine，Shandong University of Traditional Chinese Medicine，Jinan 250014，China

3.Department of Breast and Thyroid Surgery，Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine/Shandong Province Hospital of Traditional Chinese Medicine，Jinan 250014，China

[*]Corresponding author：LI Jingwei，Chief physician；E-mail：71000395@sdutcm.edu.com

基金项目：山东省中医药高层次人才培育项目（鲁卫函［2022］148 号）；齐鲁卫生与健康领军人才项目（鲁卫人字［2020］3 号）；山东省医药卫生科技发展计划项目（202104080463）；齐鲁医派中医药特色技术整理推广项目（鲁卫函［2022］93 号）

1.250014 山东省济南市，山东中医药大学中医学院 2.250014 山东省济南市，山东中医药大学第一临床医学院 3.250014 山东省济南市，山东中医药大学附属医院 山东省中医院乳腺甲状腺外科

[*]通信作者：李静蔚，主任医师；E-mail：71000395@sdutcm.edu.com

本文数字出版日期：2023-04-20

【**Abstract**】 **Background** Breast cancer is the most prevalent malignancy in the world. Endocrine therapy reduces the level of estrogen in vivo，thus affecting the blood lipid level，which reduces the quality of life and the treatment compliance of patients. **Objective** To analyze the clinical characteristics and traditional Chinese medicine（TCM）prescription of hyperlipidemia in estrogen receptor（ER）positive breast cancer patients during endocrine therapy in real world. **Methods** Based on method of retrospective study，a total of 238 patients with ER positive breast cancer who received endocrine therapy in Shandong Province Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2012 to March 2022 were selected as the study subjects. The data including age，triglyceride，total cholesterol，low density lipoprotein，endocrine therapy drugs，TCM prescriptions of the patients were exported through the search platform of scientific research big data to establish a clinical data table of the patients. ER positive breast cancer patients with normal baseline blood lipid levels were divided into the normal group and dyslipidemia group according to the blood lipid levels during endocrine therapy，and hyperlipidemia was classified into hypercholesterolemia，hypertriglyceridemia and mixed hyperlipidemia. The exported prescriptions were analyzed for frequency，four properties，five flavors，channel tropism and medication regularity by using the " prescription analysis"，an auxiliary platform for TCM inheritance，to obtain new prescriptions. Results Among 238 ER positive breast cancer patients，97 patients（41.00%）had normal baseline blood lipid levels，of whom 42 patients developed dyslipidemia during standardized endocrine therapy. Among the patients with dyslipidemia，77 person-time（37.6%）occurred in the age group of 51 to 60 years as the highest number；86 person-time with dyslipidemia received exemestane treatment，accounting for the highest proportion of 41.9%. Among the 42 patients with dyslipidemia（205 person-time in total），hyperlipidemia occurred in 99 person-time，and hypercholesterolemia occurred in 49 person-time（54.13%）. There was no statistically significance difference in the age of patients with three types of hyperlipidemia（P>0.05）. There were statistically significance differences in the proportion of endocrine therapy types among patients with three types of hyperlipidemia（P<0.05）. There were 189 kinds of TCM prescriptions for hyperlipidemia in ER positive breast cancer patients during endocrine treatment，licorice was the most frequently used medicine，the highest frequency of use was tonifying qi drug. The channels of TCM collected by the big data platform were mainly distributed in the spleen，lung and liver channels. The properties of TCM were mainly cold，flat and warm，and the flavors were mainly sweet，bitter and pungent. The combination of " Astragalus and Licorice" had the highest frequency. Six core drug combinations and three new prescriptions were obtained through complex system entropy clustering analysis. **Conclusion** Based on analysis of clinical characteristics and prescription medication，the position of hyperlipidemia in ER positive breast cancer patients during endocrine therapy is in the spleen，with pathogenesis of dysfunction of spleen in transportation and phlegm turbidity stagnation. The medication are maily used for invigorating spleen to remove dampness，tonifying qi and regulating stomach.

【**Key words**】 Breast neoplasms；Receptors，estrogen；Hyperlipidemias；Traditional Chinese drugs；Endocrine therapy；Real-world study

乳腺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤[1]，雌激素受体（estrogen receptor，ER）阳性乳腺癌约占所有乳腺癌病例的 68%，内分泌治疗是此类乳腺癌的主要治疗方法。内分泌治疗降低体内雌激素水平，剥夺雌激素保护心血管的作用，从而影响患者的血脂水平[2]，导致心血管疾病的发生率提高。由于目前推荐的内分泌治疗时间≥ 5 年，越来越多的人开始关注内分泌治疗导致的脂代谢异常[3]。目前针对该疾病的首选药物是他汀类，但是胃肠道反应、转氨酶升高等不良反应降低患者的生活质量[4]。中药在治疗雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症方面有其特有的优势，能够减少心血管疾病的发生率，提高患者的治疗依从性。本研究基于山东省中医院科研大数据搜索平台，通过分析真实世界中 238 例接受内分泌治疗的 ER 阳性乳腺癌患者的相关临床资料，了解 ER 阳性乳腺癌患者高脂血症的临床特征及内分泌治疗药物对其血脂水平的影响，探讨中药处方用药规律，以期为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本研究所用资料均来源于山东省中医院科研大数据搜索平台，选取 2012 年至 2022 年 3 月在山东省中医院乳腺甲状腺外科接受内分泌治疗的乳腺癌患者 238 例为研究对象。纳入标准：（1）明确诊断为 ER 阳性乳腺癌的患者；（2）接受 3 个月及以上内分泌治疗；（3）规范随诊的患者；（4）病例资料完整。排除标准：（1）病例资料不完整；（2）基线血脂异常；（3）同时服用其他引起血脂异常药物的患者。终止标准：疾病进展和 / 或采用其他治疗的患者。

1.2 研究方法 通过科研大数据搜索平台导出数据，以患者姓名为行变量，患者的具体信息为列变量，包括患者的年龄、三酰甘油（TG）、总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白（LDL）、内分泌治疗药物，建立患者临床资料的数据表 1。以患者姓名为行变量，收集中药的具体用药，建立患者的数据表 2。根据新世纪第五版《中药学》[5]中的相关内容，将高频药物的四气、五味、

归经、功效经行归类标注。使用中医传承辅助平台“方剂分析”对导出的处方进行频次、四气、五味、归经、用药规律的分析，通过“新方分析”获取新处方。

1.3 分组 依据《中国成人血脂异常防治指南（2016年修订版）》[6]，将血脂水平的升高分为边缘升高和升高，TC、TG、LDL 中任意一项高于参考值均可诊断为高脂血症，将高脂血症分为高胆固醇血症（TC ≥ 5.2 且 TG<1.7）、高甘油三酯血症（TG ≥ 1.7 且 TC<5.2）和混合型高脂血症（TG ≥ 1.7 且 TC ≥ 5.2）。根据内分泌治疗期血脂水平将基线血脂正常的 ER 阳性乳腺癌患者分为血脂正常组和血脂异常组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析，患者临床特征采用描述性分析和基线分析。计量资料符合正态分布的以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析；不符合正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 238 例 ER 阳性乳腺癌患者中基线血脂正常的患者 97 例（41.0%），基线血脂异常的患者 141 例，（59.0%）。238 例 ER 阳性乳腺癌患者的年龄为 28~87 岁，中位年龄为 54.0（46.0，63.8）岁，其中 48~57 岁年龄段患者人数最多为 70 例（29.4%）；住院次数为 2~30 次，中位住院次数为 3 次。而 97 例基线血脂正常的 ER 阳性乳腺癌患者的年龄为 28~79 岁，中位年龄为 50.0（42.0，62.0）岁，其中 48~57 岁年龄段患者人数最多为 29 例（29.9%），见表 1。

2.2 基线血脂正常的 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期血脂异常的情况 由于纳入的基线血脂正常的 ER 阳性乳腺癌患者在内分泌治疗期回访次数不等，且在内分泌治疗期患高脂血症的年龄及种类各不相同，所以将这 97 例基线血脂正常的 ER 阳性乳腺癌患者每次回访都纳入研究，共得到 374 人次信息。97 例基线血脂正常的 ER 阳性乳腺癌患者在规范化的内分泌治疗中 42 例（205 人次）出现血脂异常，其余 55 例（169 人次）患者血脂仍保持在正常参考范围内。

表 1 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗的年龄分布〔n（%）〕

Table 1 Age distribution of endocrine therapy in estrogen receptor breast cancer patients

年龄段（岁）	总体患者（n=238）	基线血脂正常患者（n=97）
28~37	14（5.9）	10（10.3）
38~47	58（24.4）	27（27.8）
48~57	70（29.4）	29（29.9）
58~67	68（28.6）	18（18.6）
68~77	26（10.9）	13（13.4）
78~88	2（0.8）	0

2.2.1 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期血脂异常的年龄分布 基线血脂正常的 97 例 ER 乳腺癌患者内分泌治疗期血脂正常组与血脂异常组各年龄段的人次分布情况比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期血脂异常的高发年龄为 41~60 岁，51~60 岁年龄段发病人次最多为 77 人次（37.6%）。

表 2 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期血脂异常的年龄分布〔n（%）〕

Table 2 Age distribution of dyslipidemia in estrogen receptor breast cancer patients during endocrine therapy

组别	人次	28~40 岁	41~50 岁	51~60 岁	61~70 岁	71~80 岁
血脂正常组	169	49（29.0）	57（33.7）	27（16.0）	26（15.4）	10（5.9）
血脂异常组	205	13（6.3）	63（30.7）	77（37.6）	32（15.6）	20（9.8）
Z 值				46.158		
P 值				<0.010		

2.2.2 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期血脂异常的药物种类比较 总结数据库中的信息发现，ER 阳性乳腺癌患者接受的内分泌治疗共有 6 种，分别为枸橼酸托瑞米芬片、枸橼酸托瑞米芬片 + 卵巢功能去势（ovarian function suppression，OFS）药物、来曲唑片、来曲唑片 +OFS 药物、依西美坦片、依西美坦片 +OFS 药物。基线血脂正常的 374 人次 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期出现血脂异常的患者 205 人次，其中接受依西美坦治疗 86 人次，占比最高为 41.9%。血脂正常组与血脂异常组各药物种类分布情况比较，差异有统计学意义

表 3 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期血脂异常的各药物种类比较〔n（%）〕

Table 3 Comparison of types of the drug causing dyslipidemia in estrogen receptor breast cancer patients during endocrine therapy

组别	人次	托瑞米芬	托瑞米芬 +OFS	来曲唑	来曲唑 +OFS	依西美坦	依西美坦 +OFS
血脂正常组	169	72（42.6）	4（2.4）	22（13.0）	1（0.6）	44（26.0）	26（15.4）
血脂异常组	205	25（12.2）	17（8.3）	17（8.3）	27（13.2）	86（41.9）	33（16.1）
χ^2 值					67.161		
P 值					<0.010		

注：OFS= 卵巢功能去势。

（*P*<0.05），见表 3。

2.3 基线血脂正常的 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症种类分布情况

2.3.1 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症种类 对 42 例（共计 205 人次）基线血脂正常的 ER 阳性乳腺癌患者在规范化内分泌治疗中出现的血脂异常种类进行归类，其中 107 人次出现血脂异常，（99 人次出现高脂血症；8 人次为 LDL 升高）。高脂血症种类：高胆固醇血症 49 人次（53.27%），超过患病人次的半数；高甘油三酯血症 27 人次（24.30%）；混合型高脂血症 23 人次（22.43%）。

2.3.2 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期各高脂血症的年龄比较 49 人次高胆固醇血症患者的中位年龄为 49.0（43.0，70.5）岁，27 人次高甘油三酯血症患者的中位年龄为 53.0（50.0，55.0）岁，23 人次混合型高脂血症患者的中位年龄为 58.0（53.2，59.0）岁；三种高脂血症患者的年龄比较，差异无统计学意义（Z=3.673，*P*=0.159）。

2.3.3 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期各高脂血症的药物种类比较 进一步做内分泌治疗药物种类在高脂血症种类方面分布的多重比较，由于理论频数 <5 的单元格大于 20%，采用 Fisher's 精确检验，为降低 I 型错误的发生风险，使用 Bonferroni 调整后的 α 水平汇报组间比较的结果，结果显示，ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期各高脂血症的药物种类比例比较，差异有统计学意义（*P*<0.05）。其中高胆固醇血症患者服用来曲唑 +OFS 药物的比例低于高甘油三酯血症和混合型高脂血症，差异有统计学意义（*P*<0.05）；混合型高脂血症患者服用依西美坦的比例高于高胆固醇血症和高甘油三酯血症，差异有统计学意义（*P*<0.05）；高胆固醇血症患者服用依西美坦 +OFS 药物的比例高于高甘油三酯血症和混合型高脂血症，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表 4。

2.4 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症中药处方的用药特征和规律 中药处方总计为 189 种中药，用药总频次为 8 820 次，将前 25 位高频药物（频次≥ 100 次）纳入分析。用药频次最高的为甘草（408 次），其次是黄芪、茯苓、当归、党参等，见表 5。

表 4 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期各高脂血症的药物种类比较〔*n*（%）〕

Table 4 Comparison of types of the drug causing hyperlipidemia in estrogen receptor breast cancer patients during endocrine therapy

组别	人次	托瑞米芬	托瑞米芬 +OFS	来曲唑	来曲唑 +OFS	依西美坦	依西美坦 +OFS
高胆固醇血症	49	5（10.2）	3（6.1）	4（8.2）	2（4.1）	18（36.7）	17（34.7）
高甘油三酯血症	27	1（3.7）	3（11.1）	3（11.1）	2（8.7）[a]	9（33.3）	2（7.4）[a]
混合型高脂血症	23	2（8.7）	0	2（8.7）	2（8.7）[a]	17（73.9）[ab]	0[a]
χ^2 值	31.449						
P 值	<0.010						

注：[a] 表示与高胆固醇血症比较 *P*<0.05，[b] 表示与高甘油三酯血症比较 *P*<0.05。

表 5 药物频数分析（频次≥ 100 次）

Table 5 Drug frequency analysis

序号	药物	频次（次）	序号	药物	频次（次）
1	甘草	408	14	酸枣仁	263
2	黄芪	398	15	半枝莲	257
3	茯苓	392	16	柴胡	245
4	当归	369	17	远志	239
5	党参	348	18	浙贝母	239
6	白芍	341	19	枳壳	233
7	莪术	333	20	玄参	228
8	薏苡仁	322	21	猪苓	222
9	丹参	315	22	合欢皮	218
10	白花蛇舌草	301	23	陈皮	159
11	太子参	296	24	枸杞子	113
12	郁金	272	25	白术	108
13	瓜蒌	267			

2.4.1 高频药物功效分类分析 中医临床治疗 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症使用补气药 1 558 次，使用频率最高为 22.63%，其次为利水渗湿药、活血化瘀药、清热药等，见表 6。

表 6 高频药物功效分类分析（*n*=8 820）

Table 6 Efficacy classification analysis of high-frequency drug

功效分类	中药	频次（次）	频率（%）
补气	甘草、黄芪、党参、太子参、白术	1 558	22.63
利水渗湿	茯苓、薏苡仁、猪苓	936	13.59
活血化瘀	莪术、丹参、郁金	920	13.36
清热	白花蛇舌草、玄参、半枝莲	786	11.41
安神	酸枣仁、远志、合欢皮	720	10.46
补血	当归、白芍	710	10.31
化痰止咳平喘	瓜蒌、浙贝母	506	7.35
理气	枳壳、陈皮	392	5.69
解表	柴胡	245	3.56
补阴	枸杞子	113	1.64

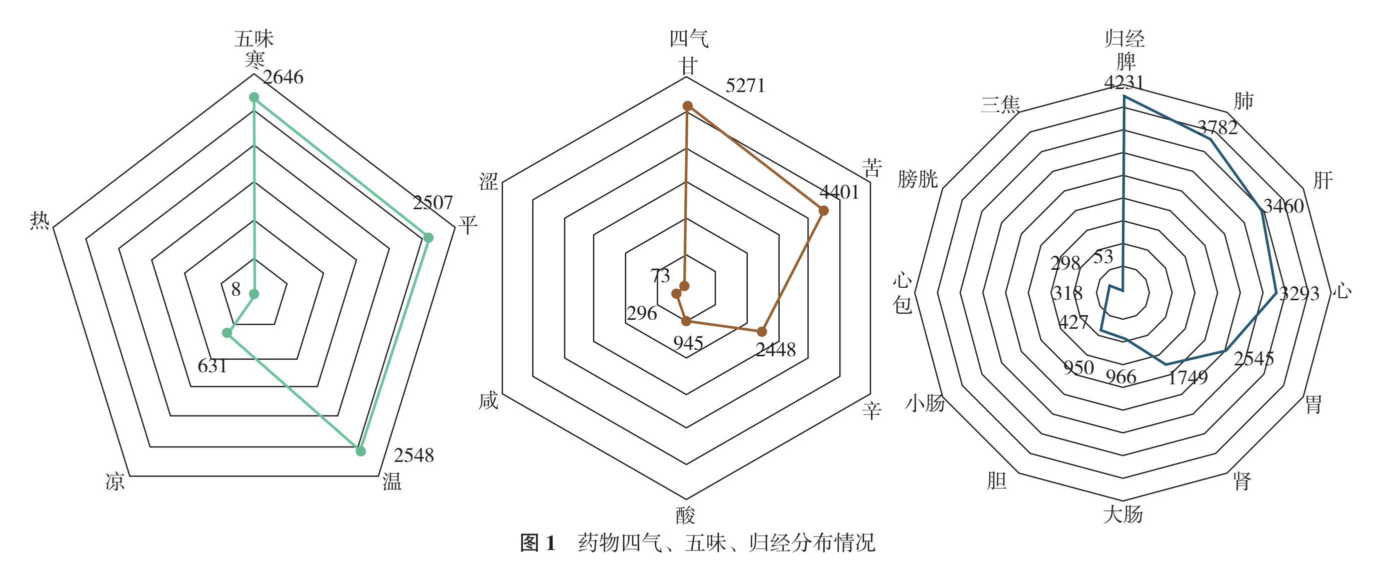


图 1 药物四气、五味、归经分布情况

Figure 1 Distribution of four properties，five flavors and channel tropism distribution of drug

2.4.2 四气、五味、归经特点分析 大数据平台收集的中药归经主要分布在脾、肺、肝、心、胃、肾经，药性主要为寒、平、温，药味主要为甘、苦、辛，可视化分析见图 1。

2.4.3 中药组合及用药关联规则分析 通过关联规则挖掘功能分析药物组合及用药关联规则，将支持度数量设置为 340，并按照频次将药物组合排序，其中“黄芪–甘草”“甘草–茯苓”“黄芪–茯苓”组合频次较多，见表 7。将置信度设置为 0.99，得到治疗 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症关联规则药对 42 个，其中甘草与其他中医关联度最高，规则网络图见图 2。

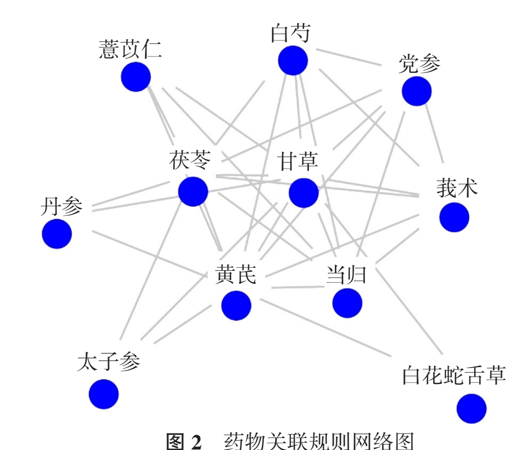


图 2 药物关联规则网络图

Figure 2 Drug association rule network diagram

表 7 高频药对分析

Table 7 Pair analysis of high frequency-drug

序号	药对	频次
1	黄芪–甘草	391
2	甘草–茯苓	388
3	黄芪–茯苓	379
4	黄芪–甘草–茯苓	375
5	甘草–当归	363
6	黄芪–当归	356
7	黄芪–甘草–当归	350
8	当归–茯苓	349
9	甘草–当归–茯苓	346
10	党参–甘草	345
11	党参–茯苓	341

表 8 核心药物组合

Table 8 Core drug combination

序号	核心药物组合
1	续断，杜仲，补骨脂
2	黄芩，金银花，皂角刺
3	杜仲，菟丝子，牛膝
4	黄芩，金银花，赤芍
5	白芷，泽泻，防己
6	枳壳，猪苓，柴胡，玄参，浙贝母

表 9 基于熵层次聚类的新处方

Table 9 New prescription based on entropy hierarchical clustering

序号	新处方药物组合
1	续断，杜仲，补骨脂，黄芩，金银花，赤芍
2	黄芩，金银花，皂角刺，白芷，泽泻，防己
3	杜仲，菟丝子，牛膝，枳壳，猪苓，柴胡，玄参，浙贝母

2.4.4 基于复杂系统熵聚类的药物核心组方分析 通过新方分析功能，将相关度为 5，惩罚度设置为 2，通过复杂系统熵聚类的分析，得到 6 个核心药物组合（表 8）及 3 个新处方（表 9），新处方网络图见图 3。

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，而 ER 阳性乳腺癌占全部乳腺癌的 68%[7]，规范化的内分泌治疗是 ER 阳性乳腺癌患者治疗中不可缺少的一部。内分泌治疗药物分为选择性 ER 调节剂、芳香化酶抑制剂

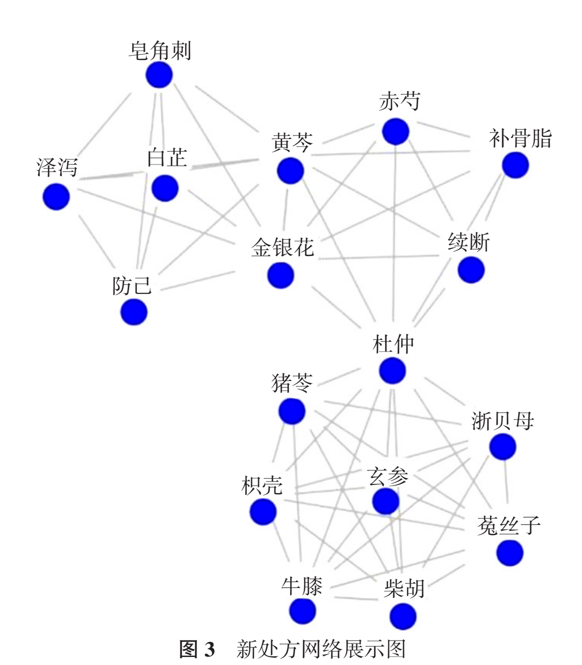


图 3 新处方网络展示图

Figure 3 Network display diagram of new prescription

（aromatase inhibitors，AIs）和 OFS 药物。选择性 ER 调节剂包括他莫昔芬、托瑞米芬，AIs 包括甾体类的来曲唑、阿那曲唑和非甾体类的依西美坦，OFS 的代表药物有戈舍瑞林和亮丙瑞林。绝经后 ER 阳性乳腺癌患者越来越多的应用第三代 AIs 作为内分泌治疗的药物，芳香化酶活性的抑制导致雌激素水平的大幅降低，出现血脂异常等不良反应，降低患者治疗依从性，影响乳腺癌的预后。

3.1　年龄与 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症的关系　本研究发现，ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症的高发年龄为 51~60 岁，内分泌治疗在抑制乳腺癌复发转移的同时，使患者机体内的雌激素水平发生绝对或相对的减少，导致脂质代谢紊乱[8]。且研究显示，雌激素对人体血脂有保护作用，雌激素水平与 LDL 水平呈负相关[9]。51~60 岁的患者机体代谢能力较弱，在内分泌治疗中更易受到药物的影响，血脂更易发生改变。赵士伟等[10]研究发现≥ 60 岁的绝经后 ER 阳性乳腺癌患者在全程规范化内分泌治疗中更易发生血脂异常，这可能与样本间的差异及样本量有关。

3.2　内分泌治疗药物与 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症的关系　本研究发现，高胆固醇血症患者服用来曲唑 +OFS 药物的比例低于高甘油三酯血症和混合型高脂血症，混合型高脂血症患者服用依西美坦的比例高于高胆固醇血症和高甘油三酯血症，高胆固醇血症患者服用依西美坦 +OFS 药物的比例高于高甘油三酯血症和混合型高脂血症，推测这与内分泌药物的种类有关。BELL 等[11]研究发现，依西美坦能够降低 TC 和 TG，而来曲唑可以升高 TC 和 LDL。与本研究观察到的结果不符，这可能是因为研究设计不同以及与样本间的群体差异有关。

张华等[12]发现长期服用阿那曲唑的患者体内 TC、LDL、瘦素（leptin，LPN）水平显著升高，血清脂联素（adiponectin，APN）水平明显降低，TG 则无明显变化。来曲唑和依西美坦都是 AIs 类药物，依西美坦的代谢产物 17- 羟基依西美坦可以通过与雄激素受体结合而引起雄激素效应，这可能是依西美坦降低高密度脂蛋白的原因，而来曲唑不能产生雄激素样代谢物[13]。

3.3　高脂血增加乳腺癌发病及复发转移的风险　胆固醇是类固醇激素的前提，高血脂有影响乳腺癌发生、发展的危险[14]。胆固醇在芳香化酶的作用下可以转化成雌、孕激素，促进 ER 阳性乳腺癌的细胞增殖[15]。研究发现，高胆固醇饮食能够促进 MMTV-PyMT 小鼠的肿瘤转移[16]。卜寒莉等[17]对 632 例乳腺癌患者进行了至少 3 年的随访，发现高脂血症是乳腺癌患者疾病进展的独立危险因素。ALIKHANI 等[18]的研究发现，PI3K 抑制剂 BKM120 可以减轻血脂异常导致的肿瘤的生长和转移，将血脂异常与乳腺肿瘤细胞的PI3K/Akt联系起来。27- 羟基胆固醇（27-OHC）是胆固醇的一种初级代谢产物，可以作为内源性选择性 ER 调节剂刺激 ER 阳性乳腺癌细胞的增殖[19]。

3.4　中医中药能够有效改善 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症　乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症在中医里没有明确的病名，属于“痰浊”“血瘀”的范畴[20]。中医认为高脂血症的病位在脾，病机是脾虚失运而致痰浊内生。二者之间互相影响，脾主运化，上输于肺，下输于肾，脾失运化则水湿凝聚成痰；痰浊作为病理产物存于体内，又会阻碍气机的运行，阻滞中焦，困顿脾胃[21]。本研究发现临床上常采用健脾化痰，益气和中的治法，中药以补气药使用频率最高（22.63%），如甘草、黄芪、党参、太子参、白术，黄芪 - 甘草是治疗本病应用最多的药对，脾气得健则气血津液运化有力。其次是利水渗湿药（13.59%），如茯苓、薏苡仁、猪苓，正如《丹溪心法》曰：“治痰法，实脾土，燥痰湿，是治其本也。”

综上，雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症的高发年龄为 51~60 岁，以高胆固醇血症最多见。雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症的病位在脾，病机为脾失健运，痰浊内生，用药主要为健脾祛湿，益气和中之品。本研究为全面认识内分泌治疗期高脂血症，临床上进一步的精准治疗、有效防控提供数据支持。另外，本研究的不足之处在于缺乏对门诊病例的分析，在内分泌治疗高脂血症的临床特征分析上，还需要门诊和住院病例相结合的进一步研究。

作者贡献：刘炳蔚负责进行文章的构思，原始资料

的收集和整理，结果的分析与解释，撰写论文；王静、乔雪、牟思霖负责进行论文的修订；时光喜负责病历资料的提供；李静蔚负责文章的质量控制、审校以及资金支持，对论文负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] YUE G G，WONG L S，LEUNG H W，et al. Evaluation of the safety profiles of estrogenic Chinese herbal medicines in breast cancer［J］. Phytomedicine，2019，56：103-117. DOI：10.1016/j.phymed.2018.10.003.

[2] 刘娟，代忠，孙韬 . 中医药干预乳腺癌内分泌治疗不良反应的辨证论治研究概述［J］. 环球中医药，2018，11（11）：1851-1856. DOI：10.3969/j.issn.1674-1749.2018.11.062.

[3] HONG N，YOON H G，SEO D H，et al. Different patterns in the risk of newly developed fatty liver and lipid changes with tamoxifen versus aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer：a propensity score-matched cohort study［J］. Eur J Cancer，2017，82：103-114. DOI：10.1016/j.ejca.2017.05.002.

[4] 刘苗苗 . 乳腺癌 AI 治疗期中医证候特征及山楂降脂饮改善血脂异常的作用研究［D］. 济南：山东中医药大学，2020.

[5] 钟赣生，杨柏灿 . 中药学［M］. 5 版 . 北京：中国中医药出版社，2021.

[6] 诸骏仁，高润霖，赵水平，等 . 中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）［J］. 中国循环杂志，2016，31（10）：937-953.

[7] GIAQUINTO A N，SUNG H，MILLER K D，et al. Breast cancer statistics，2022［J］. CA A Cancer J Clinicians，2022，72（6）：524-541. DOI：10.3322/caac.21754.

[8] SANTA-MARIA C A，BLACKFORD A，NGUYEN A T，et al. Association of variants in candidate genes with lipid profiles in women with early breast cancer on adjuvant aromatase inhibitor therapy［J］. Clin Cancer Res，2016，22（6）：1395-1402. DOI：10.1158/1078-0432.CCR-15-1213.

[9] ZHU J，ZHANG L，JI M X，et al. Elevated adipose differentiation-related protein level in ovariectomized mice correlates with tissue-specific regulation of estrogen［J］. J Obstet Gynaecol Res，2023，49（4）：1173-1179. DOI：10.1111/jog.15565.

[10] 赵士伟，王要轩 . 绝经后乳腺癌患者全程规范化内分泌治疗中血脂异常的影响因素分析［J］. 临床医学研究与实践，2022，7（10）：25-27. DOI：10.19347/j.cnki.2096-1413.202210007.

[11] BELL L N，NGUYEN A T，LI L，et al. Comparison of changes in the lipid profile of postmenopausal women with early stage breast cancer treated with exemestane or letrozole［J］. J Clin Pharmacol，2012，52（12）：1852-1860. DOI：10.1177/0091270011424153.

[12] 张华，俞蕴利，朱亮 . 阿那曲唑对绝经后乳腺癌患者血清脂联素和瘦素水平的影响［J］. 重庆医学，2015，44（13）：1779-1781. DOI：10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.018.

[13] 王晓稼 . 重视乳腺癌患者的血脂管理［J］. 中国医刊，2019，54（8）：829-832. DOI：10.3969/j.issn.1008-1070.2019.08.005.

[14] ARPINO G，DE ANGELIS C，BUONO G，et al. Metabolic and anthropometric changes in early breast cancer patients receiving adjuvant therapy［J］. Breast Cancer Res Treat，2015，154（1）：127-132. DOI：10.1007/s10549-015-3586-x.

[15] 徐雅莉，曹希，孙强 . 高脂血症与乳腺癌［J］. 协和医学杂志，2017，8（1）：4-8. DOI：10.3969/j.issn.1674-9081.2017.01.002.

[16] LLAVERIAS G，DANILO C，MERCIER I，et al. Role of cholesterol in the development and progression of breast cancer［J］. Am J Pathol，2011，178（1）：402-412. DOI：10.1016/j.ajpath.2010.11.005.

[17] 卜寒莉，刘钊，陆召军，等 . 血脂异常与乳腺癌患者术后疾病进展的关系［J］. 中国临床研究，2021，34（1）：43-47. DOI：10.13429/j.cnki.cjcr.2021.01.009.

[18] ALIKHANI N，FERGUSON R D，NOVOSYADLYY R，et al. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model［J］. Oncogene，2013，32（8）：961-967. DOI：10.1038/onc.2012.113.

[19] NELSON E R. The significance of cholesterol and its metabolite，27-hydroxycholesterol in breast cancer［J］. Mol Cell Endocrinol，2018，466：73-80. DOI：10.1016/j.mce.2017.09.021.

[20] 赵玲玲，娄朝胜，胡一迪，等 . 健脾化浊方对乳腺癌术后 AC-T 化疗方案血脂及免疫功能的影响［J］. 辽宁中医杂志，2022，49（4）：64-68. DOI：10.13192/j.issn.1000-1719.2022.04.018.

[21] 王静，石凤芹，刘少玉，等 . 从“三瘀”阻滞三焦论治乳腺癌类更年期综合征［J］. 环球中医药，2021，14（2）：254-257. DOI：10.3969/j.issn.1674-1749.2021.02.015.

（收稿日期：2023-03-11；修回日期：2023-04-03）
（本文编辑：康艳辉）